

Кравець О.В., Єхалов В.В., Трофімов М.В., Седінкін В.А.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Патофізіологія шлунково-кишкового тракту при загальному ненавмисному перегріванні організму (науково-літературний огляд)

Резюме. При тепловій травмі шлунково-кишковий тракт є органом-мішенню. Загальне перегрівання організму спричиняє прорив кишкового бар'єра, транслокацію бактерій і ентеротоксинів, оксидантний шок тощо. Ці ускладнення значно обтяжують перебіг патологічного стану, подовжують тривалість лікування та збільшують летальність. Однак у вітчизняних літературних джерелах це питання практично не висвітлене. На підставі даних зарубіжної спеціальної літератури та власного клінічного досвіду ми спробували систематизувати основні моменти патогенезу, перебігу та терапевтичного підходу при гастроінтестинальних ураженнях внаслідок загального ненавмисного перегрівання організму.

Ключові слова: теплова травма; тепловий стрес; тепловий удар; кишковий бар'єр; оксидантний шок; ендотоксикоз

*Спека велика палила людей, і зневажали вони Ім'я Бога,
що має владу над карами тими...*

Новий Завіт, Об'явлення Івана Богослова 16:9

Хоча всесвітнє абсолютне потепління клімату на перший погляд може здаватися незначним, цей процес вже сьогодні серйозно впливає на здоров'я людей. За результатами численних сучасних мультицентричних досліджень доведено, що середнє підвищення температури за останні 50 років становить приблизно 0,8 °C, при цьому очікується, що до кінця цього століття вона підвищиться ще на 3–4 °C [1, 2]. За останній час тепловий удар (ТУ) посів одне із провідних місць серед десяти основних світових причин смертності внаслідок стихійних лих. Від гіпертермічних синдромів у світі гине більше людей, ніж від потопів, ураганів/циклонів разом узятих [3].

Сьогодні близько 30 % людей наражені на небезпеку впливу кліматичних умов, які характеризуються перевищенням припустимого температурного порога тривалістю не менше ніж 20 днів на рік. За прогнозом,

до 2100 року цей термін може зрости на 48 % за сценарієм із різким скороченням викидів парникових газів і на 74 % унаслідок можливого їх зростання [4].

Інформаційне агентство УНІАН влітку 2022 року повідомило про аномальну спеку в країнах Європи, подекуди було запроваджено надзвичайний стан, зареєстровано понад півтори тисячі летальних випадків [5].

Теплове ураження являє собою певну проблему військової медицини, обмежує безпеку осіб, які мешкають і працюють у спекотному кліматі, сільськогосподарських та працівників «гарячого» виробництва, шахтарів, кочегарів, складувів, кухарів тощо [1, 6, 7]. До категорії схильних до теплового ураження належать особи похилого віку, люди із серцево-судинними захворюваннями, неврологічними або психічними розладами, ожирінням, ангідрозом, інвалідністю, при вживанні рекреаційних наркотиків (алкоголю, амфетамінів або кокаїну) та деяких ліків, що відпускаються за рецептом (бета-блокаторів, діуретиків, антихолінергічних засобів тощо) [8–10].

Описано два види теплового стресу (ТС):

1) *класичний*, який виникає без фізичного навантаження, коли теплоутворення та теплоотримання перевищують тепловіддачу; вражає людей із фізіологічною чи анатомічною схильністю або хронічними захворюваннями, що лежать в основі порушень терморегуляції, при неможливості евакуації зі спекотного середовища чи відсутності доступу до гідратації, умов для охолодження або при інфрачервоній іррадіації з нагрітих поверхонь;

2) *із фізичним навантаженням*, що зазвичай буває у здорових молодих і фізично активних людей, які виконують важку фізичну роботу в умовах високої температури та вологості навколишнього середовища [8, 9, 11, 12].

При тепловій травмі шлунково-кишковий тракт (ШКТ) є органом-мішенню [13]. Однак у вітчизняних літературних джерелах це питання практично не висвітлене. На підставі даних зарубіжної спеціальної літератури та власного клінічного досвіду ми спромоглися систематизувати основні моменти патогенезу, перебігу та терапевтичного підходу при гастроінтестинальних ураженнях внаслідок загального ненавмисного перегрівання організму.

Визначення механізмів і термінів змін кишкової проникності, що відбуваються у міру прогресування теплового удару, є ключем до остаточного розуміння причин запальної реакції та поліорганної недостатності, пов'язаної з тяжкою гіпертермією [14].

Вплив температур, які перевищують 41,6–42,0 °C, спричиняє швидке пошкодження поверхні кишкового епітелію та збільшення кишкової проникності, що характеризується масивним генералізованим відшаруванням епітелію тонкої кишки з кінчиків ворсинок та загибеллю кишкових епітеліальних клітин. Швидкому збільшенню кишкової проникності вивернутих кишкових мішечків за високих температур передувало злущення й оголення поверхні епітелію ворсинок. Проникнення ліпополісахаридів (ЛПС) з просвіту ШКТ до кровообігу може бути серйозним наслідком сильного теплового удару. Існує прямий кореляційний зв'язок між проникністю ШКТ для ЛПС і летальністю при тепловому ударі. Середні рівні ЛПС у крові пацієнтів були більш ніж у 1000 разів вищими, ніж у контрольних суб'єктів ($8600,00 \pm 1,19$ пг/мл у пацієнтів із тепловим ударом проти < 9 пг/мл у здорових людей) [13, 15, 16].

Приплив крові до ШКТ знижується за температури вище ніж 40 °C. Кров шунтується із внутрішніх органів до шкіри та м'язів, що призводить до ішемії ШКТ зі зменшенням кровопостачання слизової оболонки ШКТ майже на 80 %. За надмірних фізичних навантажень у спекотному середовищі можуть розвиватися порушення з боку імунної системи та ШКТ у спортсменів, шахтарів, пожежників, військових тощо [9, 16–18].

Найбільш різко ішемія виражена у слизовій оболонці кишечника, оскільки відбувається шунтування крові через артеріовенозні анастомози підслизового шару кишкової стінки [19]. До того ж особливості архітекtonіки мікроциркуляторного русла ворсинок кишечника роблять їх особливо уразливими до гіпоксії порівняно з

тканинами інших органів черевної порожнини. Кожна ворсинка забезпечується через одну-єдину центральну артерію, яка оточена дивовижною сіткою субепітеліальних венул і капілярів, що відводять кров від верхівки ворсинки. Невелика відстань між цими судинами та наявність протитечі в них призводять до шунтування кисню в мікроциркуляторному руслі, особливо при зниженні швидкості кровотоку [20]. У кишечнику, як і в інших внутрішніх органах, відбувається посилення спазму інтрамуральних артерій і артеріол під впливом ренін-ангіотензинової системи [21], що потенціює гіпоксію тканин стінки кишки та накопичення кислих метаболітів, які спричиняють розслаблення прекапілярних сфінктерів, застій крові в судинах кишкової стінки, вихід рідини із судинного русла, виникнення сладж-феномена, утворення тромбів у мікроциркуляторній мережі та венах підслизового венозного сплетіння (що характерно для ДВЗ-синдрому) [22, 23]. Артеріальна ішемія ініціює зміни у тканинах, блокуючи надходження кисню. Це обумовлює виснаження внутрішньоклітинних рівнів аденозинтрифосфату (АТФ) та порушує клітинний гомеостаз. Окрім гіпоксії з подальшим порушенням окисного фосфорильовання в мітохондріях відбувається накопичення метаболітів, які прямо або через медіатори можуть спричинити пошкодження клітин з прогресуючими клітинними кульмінаціями [24]. З прогресуванням дистрофічних змін у клітинах кишкової стінки знижується вміст макроергічних фосфатів з переорієнтацією синтезу енергії на пентозофосфатний цикл. При цьому патологічно збільшується вміст проміжних продуктів тканинного метаболізму — пуринів, молочної та піровиноградної кислот, лактату [25].

Ішемія спричиняє пошкодження слизової оболонки та ослаблення щільних з'єднань (ТЗ) у стінці кишечника через дію оксидантного та нітрозалежного стресу [26–28], а також через виснаження АТФ і локальний ацидоз, спричинений гіпоксією [28]. Додаткові форми пошкодження кишечника відіграють роль у виникненні критичного стану, включно з ерозією слизового бар'єра, а також нездатністю епітелію регулювати проліферативну та антиапоптотичну відповідь. Ці елементи сприяють порочному колу запалення та пошкодженню кишечника [13, 29]. Як теплове пошкодження епітеліальної вистилки, так і регульоване відкриття ТЗ бувають задіяні як основні механізми підвищення проникності [30]. Пошкодження можуть відбуватися як у верхніх, так і в нижніх сегментах шлунково-кишкового тракту. Сильний тепловий вплив провокує крововиливи й ішемію, внаслідок децентралізації кровообігу падає середній артеріальний тиск, при цьому збільшення частоти серцевих скорочень не може повністю компенсувати зниження ударного об'єму, що призводить до зниження серцевого викиду. Кровотеча й ішемія кишечника збільшують проникність капілярів і спричиняють ураження слизової тонкої кишки. Патогенез підвищення проникності капілярів пов'язують із продукцією супероксидних радикалів, а патогенез уражень слизової оболонки — з гіпоксією. Таким чином, тяжка гіпертермія спричиняє ураження слизової оболонки тонкої кишки насамперед внаслідок тканинної гіпоксії [31].

Якщо процес, який ініціює ішемію, коригується до розвитку необоротних змін, повернення надходження кисню здебільшого дозволяє відновити енергетичний метаболізм та видалення токсичних продуктів і поступово поновити нормальні функції клітин [24, 30].

У процесі реперфузії під впливом вільних радикалів, перевантаження клітин іонами кальцію, порушень функцій і морфології ендотелію активуються процеси апоптозу ішемізованих клітин, посилюється неспецифічне запалення та ряд інших процесів, які перешкоджають відновленню нормальної циркуляції у капілярах. Цей феномен в англійській літературі отримав назву *no-reflow* [24, 32].

Ішемія/реперфузія (I/R) призводить до значного зниження клітинного та мітохондріального дихання з подальшою активацією апоптозу клітин у тканинах кишечника навіть після 30-хвилинної неоклюзійної гіпотензії [25]. Більше того, поліморфноклітинні нейтрофіли самі по собі генерують реактивні кисневі метаболіти та безпосередньо взаємодіють з ендотеліальними клітинами судин, що призводить до мікроциркуляторних порушень у кишечнику, а незабаром і до втрати бар'єрної функції [33].

Залежно від часу та інтенсивності ішемії, коли кисень знову надходить до тканин, їх пошкодження може посилюватися (кисневий парадокс). Ураження тканин, що виникають під час реперфузії, значніші, ніж при ішемії. Реперфузія провокує складні взаємодії між ендотелієм та різними типами клітин, що призводить до пошкодження мікросудин, клітинного некрозу та/або апоптозу. Оклюзія та реперфузія мезентеріальних артерій провокують циркуляторний шок, який здебільшого розвивається за рахунок зростання проникності й адгезії поліморфноядерних нейтрофілів, вивільнення прозапальних речовин та утворення як азотовмісних, так і кисневмісних вільних радикалів. Спровоковане I/R пошкодження характеризується інтенсивним інфільтративним запаленням, що охоплює переважно слизові та підслизові оболонки, спричиняючи руйнування ендотелію. Ішемія та реперфузія тонкої кишки провокують прорив слизового бар'єра, бактеріальну транслокацію і активацію запальних реакцій, а також порушення гідроелектролітичної та кислотно-лужної рівноваги, що проявляються у віддалених органах [24, 25].

Активация адгезивних властивостей нейтрофілів до ендотелію спостерігається при ішемії у посткапілярних венулах і зростає у багато разів за відновлення кровообігу. Скупчення нейтрофілів у капілярах можуть призводити до їх закупорювання [33, 34]. Активні нейтрофіли після адгезії та міграції через ендотелій спричиняють його локальну деструкцію за рахунок вивільнення значної кількості вільних радикалів, протеолітичних ферментів (колагенази, еластази, катепсину G) та пероксидази. У відповідь на ішемію/реперфузію ICAM-1 та VCAM-1 надекспресуються в клітинах ендотелію судин, сполучної тканини, базової пластинки та запальних клітин. Виснаження або пригнічення комплементу може зменшити кількість багатьох медіаторів реперфузійного пошкодження. Компонент комплементу 5 (C5) визначає кишковий ураження за до-

помогою регуляції ICAM-1, TNF- α та IL-1 α . Активация нейтрофілів залежить від активності комплементу при ішемії/реперфузії кишечника, блокування комплементу може захистити тканини від реперфузійного пошкодження [24].

Мастоцити можуть бути залучені до загострення пошкодження після активації комплементу, вони сприяють збільшенню проникності слизової оболонки під час реперфузії. Тромбоцити використовуються постішемічною мікроциркуляторною системою незабаром після початку реперфузії і, незважаючи на те, що вони без'ядерні, все одно генерують вільні радикали, вивільняючи прозапальні медіатори (тромбоксан A₂, лейкотрієни, серотонін тощо). Тромбоцити, подібно до лейкоцитів, міцно адгезують до ендотелію судин під час постішемічної реперфузії. Індуковані I/R клітинні взаємодії між ендотеліальними клітинами та тромбоцитами опосередковуються ендотеліальним Р-селектином (CD62P), тоді як селектин тромбоцитів сприяє їх взаємодії з лейкоцитами. Контакти між цими двома типами клітин можуть провокувати реципрок-ну активацію, що призводить до збільшення експресії молекул адгезії, утворення супероксиду та фагоцитарної активності лейкоцитів. Накопичення тромбоцитів у постішемічному мікроциркуляторному руслі сприяє проявам ішемічно-перфузійних уражень [24].

Інший чинник I/R-ураження кишечника — серотонін (5-HT), який є біологічно активним аміном, що бере участь у нейротрансмісії, перистальтиці кишечника, активації тромбоцитів та вазоконстрикції. Вивільнення травних ферментів до підслизової оболонки з верхніх відділів тонкої кишки може обумовлювати гострі запальні реакції, такі ж сильні, як ті, що спричиняють ендотоксини. Протеази підшлункової залози беруть участь у продукції медіаторів запалення при I/R. Трипсин та металопротеїназа-9 (MP-9), яка є ендопро-теазою, беруть участь в імунних та запальних реакціях, включно з I/R міокарда, печінки та підшлункової залози. Панкреатичний трипсин сприяє швидкій протеолітичній активації MP-9 та діє як потенційний механізм ушкодження. Внутрішньопротівний трипсин посилює запальну реакцію зі збільшенням нейтрофільної інфільтрації у стінці кишечника. Фактор агрегації тромбоцитів (PAF) є ліпідним медіатором запальної реакції та сприяє апоптозу клітин слизової оболонки, індукованому у тонкій кишці, ініціює та посилює I/R-ураження, пригнічує активність PAF-апетилгідролази (PAF-AH), що призводить до підвищення активності PAF. Активованій PAF посилює експресію PECAM-1, секрецію IL-6 та інгібує синтез IL-10, який чинить протизапальну дію при кишковій реперфузії. Основними реалізаторами запрограмованої загибелі клітин є ендопро-теази (каспази). Вивільнення цитохрому мітохондрій до цитозолу відбувається для активації каспази-9 (CFSP9), яка запускає апоптоз у слизовій оболонці. У минулому вважалося, що некроз епітеліальних клітин є основним ефектом ішемії, але новітніші дослідження доводять, що значним і, можливо, основним фактором загибелі клітин при I/R є апоптоз. На відміну від клітинного некрозу, апоптоз являє со-

бою активний процес генетично обумовленого клітинного саморуйнування та характеризується морфологічними змінами: зморщуванням клітин при збереженні неушкоджених органел, конденсацією хроматину та можливою фрагментацією ядра з формуванням апоптотичних тіл. Експериментальними дослідженнями було доведено наявність апоптозу при I/R тонкого кишечника, за винятком його дуоденальної частини. Відсоток фрагментації ДНК під час ішемії збільшується та досягає максимуму за 1 годину після початку реперфузії [14, 24, 35].

При відновленні перфузії крові та збільшенні надходження кальцію до внутрішньоклітинного середовища відбувається значне підвищення активності фосфоліпази A2. Арахідонова кислота, що вивільняється нею, метаболізується під час реперфузії ферментом циклооксигеназою (ЦОГ), що утворює простагландини (PG), тромбосани (TX), простагландини (PGI₂) і фермент ліпоксигеназу. Ці речовини можуть спричиняти або вазоконстрикцію (TXA₂, LTC₄, LTD₄, LTE₄), або вазодилатацію (PGI₂, PGE₁, PGE₂, PGD₂), підвищувати проникність судин (LTC₄, LTD₄, LTE₄) та стимулювати агрегацію тромбоцитів і хемотаксис у PMNs (LTB₄, HETE) [24].

У нормальних умовах молекула кисню (O₂) піддається чотиривалентному відновленню системою цитохромів у мітохондріях з утворенням води (H₂O). Однак 1–2 % O₂ відокремлюються від цього шляху та піддаються одновалентному відновленню з утворенням вільних радикалів. У нормальних умовах ці радикали нейтралізуються ендогенними антиоксидантними ферментами, але під час реперфузії відбувається їх надмірна концентрація, що спричиняє оксидантний стрес. Активні форми кисню (АФК) утворюються, коли O₂ повторно надходить до ішемізованих тканин під час реперфузії. Вільні радикали — це клас хімічних речовин, які мають один неподвоєний електрон на зовнішній орбіті. У цьому стані вільні радикали надзвичайно реакційно здатні й нестійкі, беруть активну участь у реакціях з органічними і неорганічними хімічними речовинами, білками, ліпідами, вуглеводами та, зокрема, з клітинними мембранами й нуклеїновими кислотами. Під час ішемічного періоду АТФ катаболізується з утворенням гіпоксантину. У фізіологічних умовах гіпоксантин окиснюється до ксантину за допомогою ксантин-гідрогенази (XDH). При ішемії відбувається накопичення внутрішньоклітинного кальцію (Ca²⁺) і перетворення XDH на ксантиноксидазу (ХО), при цьому ступінь перетворення пропорційний часу ішемії. Ця реакція перебігає швидше у тканинах кишечника, ніж в інших органах, що робить вимір ХО безпечним індикатором його ішемії. Під час реперфузії кисень повторно надходить до тканин та реагує з гіпоксантином і ХО з утворенням аніону супероксиду (O₂•⁻), який перетворюється на пероксид водню (H₂O₂) під дією ферменту супероксиддисмутази (СОД) за допомоги реакцій з каталазою або глутатіонпероксидазою. За присутності двовалентного заліза супероксид і пероксид вступають у реакції Габера — Вейсса і Фентона з утворенням гідроксильних радикалів (ОН•), які мають високу реакційну здатність та цитотоксичність.

Гідроксил ініціює перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) компонентів клітинної мембрани і подальше вивільнення речовин, які залучають гранулоцити та сприяють їх адгезії до ендотелію мікросудин. Фіксовані гранулоцити спричиняють подальше ушкодження ендотеліальних клітин за рахунок вивільнення супероксиду та протеаз. Іншим фактором, що спричиняє пошкодження кишечника після реперфузії, є утворення вільних радикалів, що походять з ланцюгів перенесення електронів мітохондрій, метаболізму ксантин-оксидази, ендотеліальних клітин, простагландинів і активованих нейтрофілів [18, 24, 36].

Вільні радикали негативно впливають на кишковий бар'єр. Іони супероксиду реагують з оксидом азоту (NO) з утворенням пероксинітриду, який поспіль спричиняє посилення ПОЛ, модифікацію білків і ДНК, що призводить до пошкодження клітин. Всі клітинні компоненти чутливі до дії АФК, проте мембрана є однією з найбільш уразливих структур в результаті ПОЛ, що спричиняє зміни у структурі та проникності клітинних мембран. Ліпід-радикальні реакції вивільняють перекиси ліпідів, які самі по собі є вільними радикалами. Отже, відбувається втрата селективності іонного обміну та вивільнення вмісту органел (гідролітичних ферментів лізосом) і утворення цитотоксичних продуктів, що завершується загибеллю клітин. Окрім прискорення ПОЛ, АФК мають здатність залучати й активувати нейтрофіли [15, 24, 37].

Серед вільних радикалів, що утворюються при I/R, важливе значення має NO. Зазвичай він синтезується L-аргініном за допомогою NO-синтази, яка може мати конститутивну (cNOS) та індуквану (iNOS) ізоформи. Надмірна продукція NO таким шляхом сприяє I/R-ураженню кишечника. Однак NO, який продукується конститутивною NO-синтазою (cNOS), може бути важливою захисною молекулою для тонкого кишечника на початку I/R. Оксид азоту надає позитивну судинорозширювальну дію в системі мікроциркуляторного русла за допомогою релаксації гладком'язових клітин судин, але, як це не парадоксально, може бути залучений і до продукції цитотоксичних радикалів. NO є корисним як модулятор або месенджер, але під час окиснювального стресу він потенційно токсичний. Ішемія тканин та реперфузія активують сімейства протеїназ, які конвертують зі специфічними факторами транскрипції (протеїновий активатор-1 (PA-1) та ядерний універсальний фактор транскрипції, що контролює експресію генів імунної відповіді (NF-κB)), які регулюють експресію прозапальних генів. Утворені продукти включають ферменти (iNOS, фосфоліпазу A2, циклооксигеназу), цитокіни (TNF-α, IL-1, IL-6) та молекули адгезії (ICAM-1) [13, 24]. NF-κB зберігається в латентній формі у цитоплазмі та за певних умов транслюється до ядра, де регулює транскрипцію, активується кишечником через прозапальні стимули, включно із сепсисом, цитокінами й окиснювальним стресом. Активація NF-κB призводить до скоординованої експресії багатьох генів, які кодують білки, що беруть участь у синтезі медіаторів та посиленні й підтримці запальної реакції. Таким чином, NF-κB функціонує як мар-

кер протизапального лікування. Активация системи комплементу може призвести до транслокації NF- κ B та збільшення транскрипції iNOS. Система комплементу відіграє важливу роль у патогенезі уражень, що виникають в результаті I/R, а їх активация також може сприяти збільшенню продукції супероксид-аніону не тільки за рахунок утилізації й активції нейтрофілів, але й за рахунок зниження рівня СОД після реперфузії [13, 24]. При збільшенні продукції NO спостерігається виражена вазодилатація, блокування вазоконстрикції, пригнічення тромбоутворення. Ці зміни можуть сприяти розвитку кровотечі [38].

Оксидантний стрес впливає як на виживання епітеліальних клітин кишечника, так і на функцію щільних міжклітинних контактів. Виявлено зниження експресії ZO-1 та збільшення парацелюлярної проникності при тривалому тепловому стресі. Як один із найважливіших структурних білків TJ, оклюдин проявляє реактивне збільшення підтримки функції TJ на ранніх стадіях теплового навантаження. Однак для підтримки експресії оклюдину необхідний високий рівень білка теплового шоку, що вказує на те, що тепловий стрес може порушувати секрецію оклюдину. Крім того, трипсин у тонкій кишці також посилює пошкодження епітеліальних клітин кишечника та міжклітинних щільних контактів [39, 40]. Гіпертермія або тепловий удар призводять до значного підвищення концентрації циркулюючих цитокінів (TNF- α , IFN- γ та IL-1 β) [30], які є індукторами розкриття щільних контактів епітелію.

Окрім згаданих прямих ушкоджень, існують різні вторинні порушення після порушення бар'єрної функції кишечника. Оскільки дисфункціональний кишковий бар'єр не може відокремити клітини кишкового епітелію від ЛПС у кишечнику, ендотоксини можуть спричиняти розщеплення білків у щільних контактах шляхом прямої взаємодії та пошкоджувати TJ, впливаючи на процес фосфорилювання/дефосфорилювання. Травні ферменти в тонкій кишці спричиняють додаткове пошкодження кишкової стінки шляхом самоперетравлення внаслідок сильного теплового стресу [39, 40].

Щільні контакти між епітеліальними клітинами кишечника є надійним бар'єром для інвазії бактерій та їх токсинів. Як епітеліальні клітини, так і щільні контакти між ними відіграють ключову роль. Дефектні щільні контакти є основною причиною змін кишкової проникності, пов'язаних із тепловим ударом. TJ складається з трансмембранних білків (оклюдин, клаудини та сполучні молекули адгезії), протеїнів внутрішньоклітинних бляшок zonula occludens (ZO-1, ZO-2 та ZO-3) тощо. Це спричиняє перерозподіл кровообігу від виспирального судинного русла до судинного кровоотоку шкіри. Виснаження ZO-1, ішемічні та гіпоксичні ушкодження у поєднанні з тепловим стресом спричиняють необоротні ушкодження епітеліальних клітин кишечника [39, 41]. Епітеліальний кишковий бар'єр складається з апікальної плазматичної мембрани ентероцитів (які утворюють трансцелюлярний бар'єр) і міжклітинних щільних з'єднань, що утворюють парацелюлярний бар'єр. Інтактний кишковий епітеліальний бар'єр TJ

має вирішальне значення для забезпечення бар'єрної функції проти парацелюлярного проникнення патогенних бактерій і токсичних люмінальних антигенів, включно з ендотоксинами. Порушення кишкового бар'єра TJ призводить до його негерметичності, що обумовлює парацелюлярне проникнення токсичних люмінальних речовин [15].

Консервативні білки теплового шоку (HSP) мають прямий вплив на експресію білка оклюдину, функціонуючи як молекулярний шаперон, зв'язуючись із частково згорнутими або неправильно згорнутими білками оклюдину та запобігаючи спричиненій теплом їх агрегації й денатурації. HSP стабілізують мРНК оклюдину, що призводить до збільшення його синтезу. HSP можуть мати прямий вплив на регуляцію активності промотору оклюдину, що призводить до збільшення транскрипції генів. Вплив тепла ($\geq 41^\circ\text{C}$) спричиняє збільшення спільної імунорецепції HSP70 з оклюдином при TC. Підвищена експресія HSP70 захищає від летального термічного ураження, оксидантного стресу й ендотоксину зараження [15].

Інші механізми кишкової гіперпроникності при TC включають:

- ацидоз через гіпертермію або гіпоксію;
- виснаження АТФ через пошкодження мітохондрій, роз'єднання окисного фосфорилювання, гліколітичне інгібування або гіпоксію;
- пряме термічне пошкодження мембран епітеліальних клітин.

У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* гістологічна оцінка виявила спричинене гіпертермією пошкодження кишкового епітелію (злушення, субепітеліальний набряк, пошкодження мембран, набрякання клітин та вакуолізацію). Проникність для великих молекул відкривається через пошкоджені клітинні мембрани та/або дестабілізовану слизову оболонку — парацелюлярний шлях (через «відкриті» щільні контакти). Високі рівні гіпертермії збільшують кишкову проникність для великих молекул [13].

Кишечник діє як важливий травний та імунний орган. Однак він містить багато внутрішньопросвітних бактерій, здатних продукувати численні ендотоксини [42]. Тепловий удар спричиняє підвищення проникності кишок для ендотоксинів з їх просвіту та призводить до бактеріальної транслокації до кровотоку [15].

Втрата кишкового бар'єра має вирішальне значення для клінічного перебігу теплової хвороби. Гіпертермія завжди була пов'язана зі значними гістологічними ознаками ушкодження епітеліальної вистилки, особливо у дванадцятипалій кишці. В експерименті у лабораторних тварин спостерігалось помітне збільшення проникності кишкового епітелію протягом 60 хвилин після початку штучної гіпертермії. Ці зміни були пов'язані з вивільненням лактатдегідрогенази, що є свідченням окиснення білка за допомогою утворення карбонілу та прямого гістологічного ушкодження слизової оболонки кишечника [14].

Мікробна транслокація (MT) — це перехід життєздатних бактерій до інших органів та тканин. Цей процес включає початковий контакт мікроорганізмів зі

стілкою кишечника, який сам по собі може прискорити продукцію цитокінів та подальшу запальну реакцію. Щойно бактерії долають слизову оболонку, вони можуть транспортуватися системою кровообігу до віддалених органів. Гіпоксія, яка супроводжується змінами функціонування стінки кишечника, сприяє циклу підвищеної проникності, що призводить до вивільнення токсичних медіаторів та до підвищеної проникності й ліберачії бактеріальної транслокації [24].

Транслокація ендотоксину з кишечника, що виникає після дисфункції бар'єра слизової оболонки кишечника, ідентифікована як важливий причинний фактор смертності. Багато досліджень також припускають, що запобігання пошкодженню бар'єра слизової оболонки кишечника може бути ефективним терапевтичним методом у пацієнтів з тепловим ударом, оскільки поліорганні ушкодження, що виникають внаслідок нього, важкооборотні [15, 16, 39, 40, 42].

Зниження перфузії брижі та термічне пошкодження ентероцитів при тепловому ударі часто призводить до порушення бар'єра слизової оболонки шлунково-кишкового тракту й подальшої бактеріальної транслокації [43, 44]. Ендотоксемія при тепловому ударі була визнана початковою ланкою ССЗВ/СПОН і основною причиною смертності у пацієнтів із тепловим ударом та значно корелювала з виникненням нудоти, блювання й діареї, що може послужити попереджувальним знаком («канарка у вугільній шахті») розвитку теплового шоку, якщо це не залишити без уваги [13, 31, 39, 40]. Секреція та моторика від порожнини рота до кишечника під впливом цитокінів гострої фази гальмується, пригнічується, зокрема, і мембранне травлення. TNF- α в деяких випадках може спричиняти анорексію [45].

Тепловий удар може трапитися двома послідовними, але незалежними шляхами:

а) шляхом теплової токсичності, посилюючись на цитотоксичність, що виникає безпосередньо в результаті гіпертермії (денатурація білка, пошкодження органів і переривання критичних клітинних процесів з причини перегрівання);

б) шляхом ендотоксикозу (або теплового сепсису), що включає ішемію внутрішніх органів, гіперпроникність кишечника (дестабілізований кишечник) та ендотоксемію, що досягає кульмінації при ССЗВ (або сепсисі) [26, 27, 29, 46]. Дестабілізований кишечник відрізняється від синдрому подразненого кишечника. Надпроникність кишки пов'язана зі змінами надходження цільних сполук через кишковий бар'єр, що може відбуватися й за відсутності симптомів. Дестабілізований кишечник прискорює місцеве запалення в бік попередньо збільшеної реакції системного запалення, що лежить в основі теплового удару. Порочне коло виникає при тепловому ударі та включає викид оксиду азоту, витікання ендотоксинів з кишечника та підвищену продукцію прозапальних цитокінів, що спричиняє запалення й рефрактерну імуносупресію [29, 39].

Парадигма інтестинального пошкодження (GIMT) при тепловій травмі була вперше запропонована як нова патофізіологічна концепція на початку 1990-х років [47], а у 2002 році була інтегрована до тради-

ційних медичних класифікацій теплового стресу [27]. Широка наукова основа парадигми GI ґрунтується на уявленні про те, що стійке фізичне та теплове навантаження ініціюють пошкодження шлунково-кишкового бар'єра, що дозволяє мікробним тілам транслюватися з кишечника до кровотоку. При тепловому ударі відбувається зниження кровотоку, гіпертермія пошкоджує клітинні мембрани, денатурує білки та посилює продукцію вільних радикалів, пригнічується бар'єрна функція слизової оболонки кишечника, бактерії (включно з грамнегативними) та їх токсини перетинають її та потрапляють до кровотоку портальної системи, а потім циркулюють усім організмом через печінку [18, 26, 28, 31, 46, 48]. Ретикулоендотеліальна система печінки (REHS) забезпечує першу лінію зв'язування мікробних токсинів, що надходять із ШКТ (клітини Купфера та гепатоцити) через комірну (портальну) циркуляцію. Дослідження показали, що в разі теплового удару печінка не може ефективно зв'язувати ендотоксини [26], особливо з причини гіпоциркуляції у венозній системі, яка повертає кров із травного тракту та селезінки до печінки [14, 28]. Перерозподіл крові на шкоду спланхнічному кровотоку сприяє транслокації бактерій (ендотоксикозу) та розвитку імунзапальної реакції [31, 48–50]. Утім, REHS забезпечує лише обмежену здатність мікробної нейтралізації, перш ніж виникає витікання до системного кровотоку. Альтернативно, GIMT може взагалі обійти REHS завдяки безпосередньому переміщенню через мезентеріальні лімфатичні вузли до великого кола кровообігу. У системному кровотоку продукти мікробної транслокації нейтралізуються кількома шляхами зв'язування із системами, які включають: природні антитіла (імунoglobуліни G та M) і гранулярні білки лейкоцитів (лактоферин, лізотем). У пацієнтів із ненавмисним перегріванням можливості мікробної детоксикації знижені переважно через комбіновані ефекти дисфункції REHS при температурі ядра вище ніж $\sim 41\text{--}42^\circ\text{C}$ та пригнічення імунних антитіл після фізичного напруження. Відмова механізмів мікробної детоксикації шлунково-кишкового тракту дозволяє пов'язувати унікальні молекулярні патерни, асоційовані з патогенами шлунково-кишкового тракту, з toll-подібними рецепторами (TLR-класом клітинних рецепторів з одним трансмембранним фрагментом, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів, активують клітинну імунну відповідь та відіграють ключову роль у вродженому імунитеті) на імунних і кишкових епітеліальних клітинних мембранах. Витікання ЛПС з кишечника активує TLR та ініціює каскад внутрішньоклітинних подій (ядерний фактор κ — легкий ланцюг — енхансер активованих В-клітин), які стимулюють продукцію прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α), що протизапальними цитокинами (IL-1ra, IL-4, sIL-6r, IL-10, sTNFr). Після ССЗВ виникає складна взаємодія реакцій, яка потенційно завершується геморагічним шоком, дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові, поліорганною недостатністю та можливим летальним кінцем [22, 23, 26, 28, 51, 52].

Відомо, що у кишечнику розміщена величезна кількість лимфоїдних тканин та імунних клітин, які здатні перешкоджати проникненню патогенів до внутрішнього середовища за нормальних умов. Цитотоксичність ішемії та теплового стресу не тільки збільшує проникність, окисланти стрес та запальні реакції в кишечнику, але також призводить до прямої дисфункції імунних клітин. У такому стані патогени в кишечнику не можуть бути вчасно стримані захисними імунними реакціями слизової оболонки.

На ранніх стадіях теплового удару часто виникає водно-електролітний дисбаланс, вторинний відносно рясного потовиділення. Нормальна експресія аквапоринів у тонкому кишечнику була ідентифікована як важлива частина всмоктування води, що опосередковує трансцелюлярний рух води. При несприятливому впливі теплового стресу на всмоктувальну функцію тонкої кишки дефіцит води та порушення електролітного балансу в організмі ще більше посилюють прояви теплового удару. У дослідженнях *in vivo* та *in vitro* експресія аквапоринів у тонкій кишці регулюється у різні часові фази після теплового удару, це вказує на те, що дисфункціональне всмоктування води може також впливати на клінічний стан пацієнтів із тепловим ударом [39].

Нещодавно були виявлені додаткові механізми пошкодження та пов'язані з ними сигнальні шляхи. TNF- α може впливати на експресію та розподіл білків щільних контактів. Він також співпрацює з IFN- γ , щоб впливати на регуляторні білки щільних контактів білків, як-от кіназа легких ланцюгів міозину, що може спричинити подальше підвищення проникності кишечника. IFN- γ також чинить прямий вплив на експресію клаудину-2 і оклюдину та призводить до більш серйозного пошкодження бар'єра слизової оболонки кишечника. На цій стадії сильна запальна реакція, індукована ЛПС у кровотоку, сприяє пошкодженню кишечника, що, у свою чергу, прискорює надходження все більшої кількості патогенів та ЛПС до кровотоку [39].

Взаємодії між різними цитокінами у системі кровообігу також призводять до підвищення рівня системної запальної відповіді. Відповідно, згадане вище порочне коло було ідентифіковано як критичний фактор тяжкого ушкодження органів в організмі й основна причина високої смертності у пацієнтів з тепловим ударом. З іншого боку, ендотоксини кишкового походження в системі кровообігу та цитокіни активують судинні ендотеліальні клітини і фактор згортання крові XII, що посилює коагуляційний каскад. При гіперкоагуляційному стані, спричиненому надмірною втратою води, легко утворюються численні мікротромбози внаслідок пошкодження ендотеліальних клітин судин та мобілізації тромбоцитів [22, 39, 40]. Теплова токсичність зазвичай вважалася основною детермінантою захворюваності та смертності при тепловому ударі, проте на сьогодні визнається, що цей шлях спрацьовує тільки при температурі вище ніж 42 °C. І навпаки, шлях ендотоксемії може спровокувати тепловий удар при температурі від 40 до 42 °C [15, 26, 29, 46].

Клінічними проявами пошкодження ШКТ під час надмірного фізичного навантаження є діарея, нудота, блювання, шлунково-кишкова кровотеча, спазм кишечника, які є результатом транслокації ендотоксинів грамнегативних бактерій через слизову оболонку кишечника з пригніченням протизапальної реакції організму та продукцією ендогенних пірогенів. Таким чином, у формування гіпертермії у разі надмірного фізичного навантаження, крім надлишкової продукції теплової енергії працюючими м'язами, у розвиток температурного дисбалансу свій внесок роблять і ендогенні пірогени. І це все відбувається на тлі лактат-ацидозу та гіперкаліємії.

Підвищення центральної температури тіла пригнічує перистальтику шлунка та кишечника, що може варіювати від легкого дискомфорту до серйозних порушень. Було виявлено значну негативну кореляцію між швидкістю випорожнення шлунка та ректальною температурою [31]. Перегрівання може спричинити гострий біль у животі внаслідок ішемічних уражень [53]. При ТУ можливий розвиток ішемічних виразок слизової оболонки ШКТ за рахунок прямої термотоксичної дії та гіпоперфузії слизової оболонки з подальшим розвитком кровотечі [16]. Шлунково-кишкова кровотеча, яка часто збігається з діареєю, може бути і незначною, і летальною [31].

Після гіпертермічної події пошкодження тканин продовжує розвиватися. Патологічні дані пов'язані з проміжком часу між гіпертермією, охолодженням та смертю. Вражає схожість описів септичного шоку, поліорганної недостатності та синдрому кишкової реперфузії. При тепловому шоку посмертна експертиза показала набряк кишкової стінки, багато геморагічних петехій у стінці шлунка, кровотечу по всьому кишечнику, утворення згустків крові та наявність серозно-геморагічної рідини в черевній порожнині [30, 54–56].

Переважає ураження верхніх відділів кишечника може бути основою для розробки лікувальних парадигм. Результати сучасних досліджень передбачають нові методи лікування ушкоджень кишечника, що були спричинені тепловим ударом.

Було доведено, що при тепловому ударі пропофол захищає кишкову слизову. Механізм пов'язаний з його інгібуючою дією на продукцію оксиду азоту та прозапальних цитокінів. Пропофол може регулювати залучення тромбоцитів та пригнічувати вивільнення високорухомого ядерного негістонового білка амфотерину (HMGB1) серед епітеліальних клітин кишечника, що зменшує спричинене ЛПС пошкодження [39].

N-ацетилцистеїн захищає *in vitro* проникність клітинного епітелію під час гіпертермії, зменшує гістологічні ушкодження й окиснення білків [14]. Соматостатин може звести до мінімуму пошкодження епітеліальних клітин кишечника, спричинене трипсином, та підвищити експресію оклюдину і ZO-1, інгібуючи секрецію трипсину та регулюючи сигнальний шлях кінази [39].

Хоча існує інформація, що попередня обробка антиендотоксиновим агентом показала себе ефективною для захисту органів від тяжких ушкоджень, велика кількість клінічних випробувань не підтвердила

очевидного ефекту від лікування ТУ з використанням анти-ЛПС-антитіл, протизапальних препаратів, антагоністів рецептора фактора активації тромбоцитів або моноклональних антитіл людини до TNF- α після транслокації ендотоксину кишкового походження до системи кровообігу. Це може бути пов'язано зі швидким поширенням запальної реакції та ефектом взаємного обтяження після транслокації ендотоксину й початку дисфункції бар'єрної функції кишечника [39, 42].

Нормалізація внутрішньої температури не обов'язково означає пригнічення ССЗВ при тепловому ударі. Тому дослідники пропонують впроваджувати модуляцію запальної реакції як форми лікування та профілактики ТУ, в тому числі за допомогою введення антагоністів рецептора IL-1 [33], кортикостероїдів, активованого протеїну С та інгібування активності ядерного NF- κ B. Кровоочисна терапія [44] та терапія моноклеарними клітинами кісткового мозку [57] для зниження рівня прозапальних цитокінів була перевірена у клінічних випробуваннях. Інші дослідження довели ефективність антиоксидантів і протизапальних засобів, зокрема кверцетину [58].

Важливо, що нормалізація внутрішньої температури після теплового удару за допомогою охолодження не обов'язково означає відновлення нормальної проникності кишечника або усунення ендотоксемії [26]. Через швидке прогресування та високу смертність від теплового удару профілактичні стратегії більш клінічно ефективні, ніж будь-які сучасні терапевтичні. Таким чином, деякі дослідники запропонували та спробували раннє ентеральне харчування для відновлення функцій кишечника при лікуванні теплового удару. Це включає введення харчових добавок, як-от глютамін і коров'яче молоко, з деякими багатонадійними результатами [28]. Цинк-карнозин — це корисний для здоров'я енергетичний донатор, який захищає від пошкоджень тонкої кишки, прийом карнозину цинку разом із молоком значно послаблює підвищення проникності кишечника, спричинене тепловим стресом. Механізм його дії включає зниження індукованого температурою апоптозу й модулювання експресії та фосфорилування білків щільних контактів [39].

Проліферація та відновлення епітеліальних клітин кишечника мають вирішальне значення для відновлення кишкового бар'єра після початку теплового удару. Додавання трибутирину до раціону сприяє відновленню клітин кишкового епітелію під час теплового стресу, тоді як інші дослідження показують, що додавання до раціону людини різних амінокислот допомагає запобігти пошкодженню кишечника, спричиненому тепловим стресом. Глютамін є важливим субстратом слизової оболонки кишечника, що також перешкоджає ушкодженню білків та покращує проникність кишечника у несприятливих умовах.

Додавання відповідної кількості селену та вітаміну Е до раціону експериментальних тварин допомогло зменшити пошкодження окисного стресу та зберегти цілісність бар'єра слизової оболонки кишечника при тепловому стресі. Ферулова кислота забезпечує цілісність бар'єра слизової оболонки кишечника при ТУ,

запобігаючи зниженню та перерозподілу оклюдину і ZO-1. Попередня обробка 17-диметиламіноетиламіно-17-деметоксигельдаміцином допомагає зменшити пошкодження кишечника при тепловому ударі в експерименті. Цей захисний ефект може бути пов'язаний з активацією фактора теплового шоку та активацією HSP-70 [39].

Деякі поширені медичні препарати можуть мати негативний вплив на перебіг гастроентерального теплового ураження. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) спричиняють ураження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, їх слід уникати за 12–24 години до важких фізичних вправ у спеку. Аспірин має потужну та тривалу антитромбоцитарну дію, і його вживання слід уникати за 2–3 дні перед роботою у спекотних умовах. Високі дози аскорбінової кислоти при перегріванні можуть спричинити діарею, і їх також слід уникати [31].

Автори сподіваються, що зібрана інформація буде корисною для лікарів першого контакту, хірургів, гастроентерологів, анестезіологів, фахівців з інтенсивної терапії та співробітників рятівних служб.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Johnson R.J., Sánchez-Lozada L.G., Newman L.S. *Climate Change and the Kidney. Annals of Nutrition and Metabolism*. 2019. V. 74(suppl 3). P. 38–44. doi: 10.1159/000500344.
2. Fischer E.M., Knutti R. *Anthropogenic contribution to global occurrence of heavy precipitation and high temperature extremes. Nature Climate Change*. 2015. V. 5(6). P. 560–564.
3. Morch S.S., Andersen J.D.H., Bestle M.H. *Heat Stroke: A Medical Emergency Appearing in New Regions. Case Reports in Critical Care*. 2017. P. 6219236. <https://doi.org/10.1155/2017/6219236>.
4. Mora C., Douset B., Caldwell I.R. et al. *Global risk of deadly heat. Nature Climate Change*. 2017. V. 7. P. 501–507. doi: 10.1038/nclimate3322.
5. Григоренко М. Пекельна спека тероризує Європу: понад тисяча смертей та температурні рекорди. Інформаційне агентство УНІАН, 16:33, 19.07.22. <https://www.unian.ua/pogoda/news/speka-v-yevropi-ponad-tisyacha-lyudey-zaginuli-vstanovleni-temperaturni-rekordi-sinoptik-11909250.html>.
6. Goforth C.W., Kazman J.B. *Exertional heat stroke in navy and marine personnel: a hot topic. Critical Care Nurse*. 2015. V. 35. P. 52–59. doi:10.4037/ccn2015257.
7. Bedno S.A., Li Y., Han W. et al. *Exertional heat illness among overweight U.S. Army recruits in basic training. Aviation, Space and Environmental Medicine*. 2010. V. 81(2). P. 107–11.
8. Carter R., Cheuvront S.N., Williams J.O. et al. *Epidemiology of hospitalizations and deaths from heat illness in soldiers. Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2005. V. 37. P. 1338–44. doi: 10.1249/01.mss.0000174895.19639.ed.
9. Mechem C.C. *Severe nonexertional hyperthermia (classic heat stroke) in adults Section*. Ed. Danzl D.F., Grayzel J. *All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete*, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/severe-nonexertional-hyperthermia-classic-heat-stroke-in-adults>.

10. Lagadee S., Sapir D. Hyperthermie d'effort. Conference: Congrès National de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Paris. 2014. <https://www.researchgate.net/publication/266617624>.
11. Trujillo M.H., Fragachán C.G. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury due to Severe Heat Stroke. *Case Reports in Critical Care*. 2011. n.a. 951719. P. 1-4. doi: 10.1155/2011/951719.
12. Dennen P., Douglas I.S., Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Critical Care Medicine*. 2010. V. 38(1). P. 261-275.
13. Lambert G.P. Intestinal Barrier Dysfunction, Endotoxemia, and Gastrointestinal Symptoms: The 'Canary in the Coal Mine' during Exercise-Heat Stress? *Medicine and Sport Science*. 2008. V. 53. P. 61-73. doi: 10.1159/000151550; PMID: 19208999.
14. Oliver S.R., Phillips N.A., Novosad V.L. et al. Hyperthermia induces injury to the intestinal mucosa in the mouse: Evidence for an oxidative stress mechanism. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2012. V. 302. P. R845-R853. doi: 10.1152/ajpregu.00595.2011.
15. Dokladny K., Moseley P.L., Ma T.Y. Physiologically relevant increase in temperature causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver*. 2006. V. 290. P. G204-G212. doi: 10.1152/ajpgi.00401.2005.
16. Бондар В.М., Пилипенко М.М., Овсієнко Т.В., Невмержицький І.М. Гіпертермічні синдроми: етіологія, патогенез, діагностика та інтенсивна терапія. *Медицина невідкладних станів*. 2018. № 2(89). С. 7-16. doi: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126596.
17. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Дружина О.М. та ін. Тепловий інсульт при тяжких спортивних перевантаженнях: клінічний випадок. *Медицина невідкладних станів*. 2021. Т. 17. № 2. С. 131-136. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.2.2021.230661>.
18. Walter E.J., Hanna-Jumma S., Carraretto M. et al. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical Care*. 2016. V. 20. P. 200. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5.
19. Granger D.N., Holm L., Kvietys P. The Gastrointestinal Circulation: Physiology and Pathophysiology. *Comprehensive Physiology*. 2015. V. 1. № 5(3). P. 1541-1583. doi: 10.1002/cphy.c150007.
20. Guillaumon A.T., Couto M.A. Hystopathological study of the intestinal epithelium submitted to different times of programmed ischemia and twenty four hours reperfusion. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2013. V. 28. № 4. P. 288-298. doi: 10.1590/s0102-86502013000400009.
21. Ghadie M.M., Miranda-Ferreira R., Taha N.S. et al. Study of heparin in intestinal ischemia and reperfusion in rats: morphologic and functional evaluation. *Transplant Proceedin*. 2012. V. 44(8). P. 2300-2303. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.07.055.
22. Дзяк Г.В., Клизуненко О.М., Снісарь В.І., Єхалов В.В. Фракціоновані та нефракціоновані гепарини в інтенсивній терапії: посібник. За ред. акад. Г.В. Дзяка. Київ: Здоров'я, 2004. 192 с.
23. Єхалов В.В., Дьомін С.Г., Беспалий В.В. та ін. Профілактика тромбозу глибоких вен після операцій на кінцях нижніх кінцівок. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2012. № 1-д. С. 153-157.
24. Cerqueira N.F., Hussni C.A., Yoshida W.B. et al. Fisiopatologia da isquemia e perfusão mesentérica: revisão. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2005. V. 20(4). P. 336-343. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502005000400013>.
25. Galluzzi L., Kepp O., Trojel-Hansen C., Kroemer G. Mitochondrial Control of Cellular Life, Stress, and Death. *Circulation Research*. 2012. V. 12. № 111(9). P. 1198-1207. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.268946.
26. Lim C.L. Heat Sepsis Precedes Heat Toxicity in the Pathophysiology of Heat Stroke — A New Paradigm on an Ancient Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2018. V. 7(11). P. 149. doi: 10.3390/antiox7110149.
27. Bouchama A., Knochel J.P. Heat stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2002. V. 346. P. 1978-1988.
28. Armstrong L.E., Lee E.C., Armstrong E.M. Interactions of gut microbiota, endotoxemia, immune function, and diet in exertional heatstroke. *Journal of Sports Medicine*. 2018. V. 2018. n.a. 5724575. doi: 10.1155/2018/5724575.
29. Stanculescu D., Sepúlveda N., Lim C.L., Bergquist J. Lessons From Heat Stroke for Understanding Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Neurology*. 2021. V. 12. n.a. 789784. doi: 10.3389/fneur.2021.789784.
30. Chavez L.O., Leon M., Einav S., Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Critical Care*. 2016. V. 20. n.a. 135. P. 1-11. doi: 10.1186/s13054-016-1314-5.
31. Ghisolfi C.W. Effects of exercise and heat on gastrointestinal function. *Nutritional Needs in Hot Environments: Applications for Military Personnel in Field Operations*. Washington, DC: The National Academies Press, 1993. P. 76-82. <https://doi.org/10.17226/2094>.
32. Гапонова Т.Н., Кобеляцкий Ю.Ю., Панченко Г.В. Роль корвитина и латрена в профилактике и терапии реперфузионного синдрома при реконструктивных операциях у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 2(65). С. 120-124.
33. Zhang Z.T., Gu X.L., Zhao X. et al. NLRP3 ablation enhances tolerance in heat stroke pathology by inhibiting IL-1beta-mediated neuroinflammation. *Journal of Neuroinflammation*. 2021. V. 18. P. 128. doi: 10.1186/s12974-021-02179-y.
34. Lysko A.I., Dudchenko A.M. Reperfusion injury and phenomenon of "no reflow", the role of superoxide anion and peroxytrite. *Patogenezis*. 2014. V. 12(4). P. 47-51. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.107.
35. Трофимов Н.В. Динамика уровня серотонина сыворотки крови больных при кровоточащей язве желудка и двенадцатиперстной кишки. *Медицина в Кузбассе*. 2015. Т. 14. № 1. С. 40-44.
36. Кравець О.В., Станін Д.М., Єхалов В.В., Пилипенко О.В. Патолофізіологія зігрівання при холодовій травмі. *Science, innovations and education: problems and prospects. Proceedings of the 11th International scientific and practical conference*. CPN Publishing Group. Tokyo, Japan, 2022. P. 136-145.
37. Goldsmith J.R., Perez-Chanona E., Yadav P.N. et al. Intestinal epithelial cell-derived-opioid signaling protects against ischemia reperfusion injury through PI3K signaling. *The American Journal of Pathology*. 2013. V. 182(3). P. 776-85. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.11.021.
38. Мамчур В.Й., Мунтян С.О., Кришень В.П., Трофімов М.В., Макаренко О.В. Патоморфологічний стан слизової оболонки шлунка та особливості обміну NO при експериментальному моделюванні гострої кровоточивої виразки. *Медицинські перспективи*. 2010. Т. XV. № 3. С. 4-8.
39. Nan Y., Tiantian Y., Hongxia G. Intestinal Injury in Heat Stroke. *Clinical Review. The Journal of Emergency Medi-*

cine. 2019. V. 57. № 6. P. 791-797. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2019.08.033>.

40. Snipe R.M.J., Khoo A., Kitic C.M. et al. The impact of exertional-heat stress on gastrointestinal integrity, gastrointestinal symptoms, systemic endotoxin and cytokine profile. *European Journal of Applied Physiology*. 2018. V. 118. P. 389-400. doi: 10.1007/s00421-017-3781-z.

41. Tornavaca O., Chia M., Dufton N. et al. ZO-1 controls endothelial adherens junctions, cell-cell tension, angiogenesis, and barrier formation. *Journal of Cell Biology*. 2015. V. 208(6). P. 821-38. doi: 10.1083/jcb.201404140.

42. Epstein Y., Yanovich R. Heat stroke. *New England Journal of Medicine*. 2019. V. 380. P. 2449-2459. doi: 10.1056/NEJMr1810762.

43. Mazzaferro E. Treatment of Hyperthermia and Heat-Induced Illness. *Emergency & Critical Care*. 2015. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=14365&catId=73680>.

44. Hifumi T., Kondo Y., Shimizu K., Miyake Y. Heat stroke. *Journal of Intensive Care*. 2018. V. 6. P. 1-8. doi: 10.1186/s40560-018-0298-4.

45. Бібіченко В.О., Шіза Я.В., Седнева Л.Р., Чеботенко О.Р. Патолофізіологічні механізми впливу гіпертермії на системи організму. Стратегічні напрямки розвитку науки: фактори впливу та взаємодії. Суми: МІНД, 2020. Т. 2. С. 98-99.

46. Ye N., Yu T., Guo H., Li J. Intestinal injury in heat stroke. *Journal of Emergency Medicine*. 2019. V. 57. P. 791-797. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.08.033.

47. Moseley P.L., Gisolfi C.V. New frontiers in thermoregulation and exercise. *Sports Medicine*. 1993. V. 16. P. 163-167.

48. Miyake Y. Pathophysiology of Heat Illness: Thermoregulation, risk factors, and indicators of aggravation. *JMAJ*. 2013. V. 56. № 3. P. 167-173.

49. Lu K.C., Wang J.Y., Lin S.H. et al. Role of circulating cytokines and chemokines in exertional heatstroke. *Critical Care Medicine*. 2004. V. 32. P. 399-403.

50. Thorne A.M., Ubbink R., Brüggewirth I.M.A. et al. Hyperthermia-induced changes in liver physiology and metabolism: a ratio-

nale for hyperthermic machine perfusion. *American Journal of Physiology Gastrointestinal. Liver Physiology*. 2020. V. 319. P. G43-G50. doi: 10.1152/ajpgi.00101.2020.

51. Ogden H.B., Child R.B., Fallowfield J.L. et al. The Gastrointestinal Exertional Heat Stroke Paradigm: Pathophysiology, Assessment, Severity, Aetiology and Nutritional Countermeasures. *Nutrients*. 2020. V. 12(2). P. 537. <https://doi.org/10.3390/nu12020537>.

52. Zhang H.Y., James L., Chen C.L., Besner G.E. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) preserves gut barrier function by blocking neutrophil-endothelial cell adhesion after hemorrhagic shock and resuscitation in mice. *Surgery*. 2012. V. 151(4). P. 594-605. doi: 10.1016/j.surg.2011.10.001.

53. Кривенко В.І., Качан І.С., Пахомова С.П. Основні клінічні синдроми в гастроентерології: навч. посібник для лікарів-інтернів. Запоріжжя, 2016. С. 38.

54. Eshel G.M., Safar P., Stezoski W. The role of the gut in the pathogenesis of death due to hyperthermia. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 2001. V. 22(1). P. 100-104. doi: 10.1097/0000433-200103000-00022.

55. Sharma H.S. & Hoopes P.J. Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system. *International Journal of Hyperthermia*. V. 19. № 3. P. 325-354. <https://www.tandfonline.com/loi/ihyt20>.

56. Візір В.А., Буряк В.В. Захворювання, викликані дією на організм термічних факторів (тепла та холоду). Запоріжжя. 2015. 70 с. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/1186>.

57. Umemura Y., Ogura H., Matsuura H. et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy can attenuate systemic inflammation in rat heatstroke. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency*. 2018. V. 26. P. 97. doi: 10.1186/s13049-018-0566-2.

58. Lin X., Lin C.H., Zhao T. et al. Quercetin protects against heat stroke-induced myocardial injury in male rats: antioxidative and antiinflammatory mechanisms. *Chemico-Biological Interactions*. 2017. V. 265. P. 47-54. doi: 10.1016/j.cbi.2017.01.006.

Отримано/Received 04.11.2022

Рецензовано/Revised 12.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 21.11.2022 ■

Information about authors

Olia Kravets, MD, Professor, Head of Department of Anesthesiology, Intensive Therapy and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 602@dsma.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

Nikolay Trofimov, MD, Professor of Department of General Surgery, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: nikolay_trofimov2017@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9992-8807>

Vladyslav Sedinkin, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: dnepr_vlad@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-8894-1598>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.V. Kravets, V.V. Yekhalov, M.V. Trofimov, V.A. Sedinkin
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Pathophysiology of the gastrointestinal tract in general unintentional overheating of the body (scientific and literature review)

Abstract. In thermal injury, the gastrointestinal tract is the target organ. General overheating of the body causes intestinal barrier breakdown, translocation of bacteria and enterotoxins, oxidative shock, etc. These complications significantly aggravate the course of the pathological condition, increase the duration of treatment and mortality. However, this issue is practically not covered in domestic literary sources. Based on

the data from foreign special literature and our own clinical experience, we managed to systematize the main pathological points of pathogenesis, course and therapeutic approach in gastrointestinal lesions due to general unintentional overheating of the body.

Keywords: heat injury; heat stress; heat stroke; intestinal barrier; oxidant shock; endotoxemia